

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en infectiologie et vaccinologie pédiatrique ?



N. OULDALI

PU-PH, Service de pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne pédiatrique, CHU Robert-Debré, APHP Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques, INSERM UMR 1137 IAME (Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution), Université Paris-Cité, PARIS.

Une recrudescence de pathologies infectieuses, virales et bactériennes, non invasives et invasives, au cœur de toutes les attentions

Comme tout clinicien a pu le constater, la mise en place des mesures barrières pour lutter contre la propagation du SARS-CoV-2 en 2020 a eu des conséquences majeures sur la fréquence des infections respiratoires en pédiatrie. Une réduction sans précédent de l'ensemble des infections ORL et respiratoires aiguës de l'enfant, à la fois virales et bactériennes, en ambulatoire et en milieu hospitalier, a été observée dans de nombreux pays, dont la France [1, 2]. Cette baisse majeure a également concerné les infections invasives bactériennes, notamment à pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae* ou encore streptocoque du groupe A [3, 4].

Toutefois, assez rapidement après la constatation de cette situation, plusieurs scientifiques ont émis l'hypothèse d'un risque de rebond épidémique à la levée de ces mesures barrières, du fait de la quasi-absence d'exposition de la population générale à ces pathogènes, augmentant la proportion d'individus non immunisés pour ces derniers et donc susceptibles de contribuer à une épidémie majeure en cas de reprise de la circulation de ces pathogènes [5, 6]. Cette théorie dite de "dette immunitaire" a été très largement confirmée sur le terrain [7, 8], avec des conséquences majeures sur notre activité clinique et notre système

de soin, notamment pendant l'hiver 2022-2023 [9].

Un des exemples caractéristiques de ce phénomène a été l'épidémie de bronchiolite que nous avons subie cet hiver : le nombre de passages aux urgences pédiatriques et les hospitalisations en services conventionnels, mais aussi en réanimations et soins intensifs ont dépassé de loin ce que nous avons observé avant la pandémie [9], saturant complètement notre système de santé, avec des situations dramatiques de transferts en urgence sur plusieurs centaines de kilomètres pour trouver une place dans un service de réanimation pédiatrique. Cet exemple a été le plus médiatisé, mais est loin d'être un phénomène isolé. Une recrudescence de plusieurs pathologies infectieuses ambulatoires a également été rapportée, telles que les otites moyennes aiguës, les infections à entérovirus et les gastro-entérites [8]. Les infections bactériennes invasives, notamment à pneumocoque (pleuropneumopathies, pneumopathies bactériémiques, méningites), n'ont pas échappé à cette règle [10, 11].

Le streptocoque du groupe A est probablement un cas à part, méritant une attention particulière. Une épidémie sans précédent d'infections invasives à streptocoque du groupe A a été observée dans plusieurs pays dont la France, avec un pic d'incidence entre 2 et 5 fois supérieur aux années pré-pandémie [12, 13]. Cette épidémie était d'autant plus surprenante qu'elle est survenue en France

dans un contexte où la varicelle, élément déclencheur connu de ce pathogène, était peu fréquente. Cette épidémie a affecté également l'ensemble des formes non invasives d'infections à streptocoques du groupe A, dont les angines, les scarlatines, les anites ou encore les tournoles [14]. Les études de séquençage ont rapidement permis d'éliminer l'hypothèse de l'émergence d'un nouveau clone virulent. Une étude de portage du streptocoque du groupe A chez le petit enfant a montré que celle-ci avait augmenté de façon significative durant cette épidémie, alimentant l'hypothèse de la "dette immunitaire" [15]. Cependant, l'intensité unique de cette épidémie et la concomitance avec une épidémie importante de grippe ont fait suspecter un rôle associé d'une infection grippale comme facteur déclenchant de ces infections, posant donc la question de mécanismes immunitaires multiples, à la fois liés au pathogène lui-même, mais aussi à des éléments déclencheurs viraux, pouvant expliquer pourquoi l'épidémie d'infections invasives à streptocoque du groupe A a été à ce point intense [15].

I L'année pédiatrique

À l'arrivée de l'hiver 2023-2024, nous nous trouvons donc dans une situation d'instabilité majeure. N'ayant jamais pu observer une situation épidémiologique similaire par le passé, aucun modèle statistique ne peut raisonnablement prédire l'évolution de ces infections virales et bactériennes durant les prochains mois. Cette situation d'incertitude importante met en relief deux enjeux majeurs :

- notre capacité à diagnostiquer correctement toutes ces pathologies infectieuses communautaires, et à identifier et traiter les infections invasives bactériennes précocement parmi le flot d'infections virales, sans surprescrire d'antibiotiques ;

- notre capacité à faire face à des épidémies dont l'intensité pourrait à nouveau mettre en grande tension notre système de santé, en ambulatoire comme à l'hôpital.

Dans un contexte épidémiologique sans précédent, quels moyens de lutte mettre en place ?

1. Optimiser nos outils diagnostiques

En ambulatoire, comme aux urgences pédiatriques, la question de l'identification des enfants avec une infection bactérienne, nécessitant un traitement antibiotique, et des patients ayant une infection invasive, dont la prise en charge urgente en milieu adapté est nécessaire, pourrait être plus complexe encore que d'ordinaire, du fait de l'augmentation de l'incidence de ces dernières. Afin de ne pas céder à la surprescription d'antibiotiques, plusieurs outils paraissent indispensables pour guider le clinicien.

L'usage du test de diagnostic rapide (TDR) pour le streptocoque du groupe A est absolument fondamental dans ce contexte. Les performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) étant excellentes, à la fois au niveau pharyngé [16], anal [17] ou pour un panaris péri-unguéal [18], ce dernier devra être

systématiquement réalisé dès que ce pathogène est suspecté en pédiatrie.

La micro-CRP a démontré depuis plusieurs années déjà son intérêt dans la réduction des prescriptions d'antibiotiques à la fois en ambulatoire et aux urgences [19]. Son usage doit toutefois être réservé aux enfants ayant une fièvre évoluant depuis plus de 12 à 24 heures pour être interprétable. En respectant ce critère, cet outil paraît incontournable, en particulier pour les suspicions de pneumopathies bactériennes, pour lesquelles la clinique et la radiologie sont souvent insuffisamment discriminantes [20].

Enfin, les TDR viraux, notamment le TDR triple grippe, virus respiratoire syncytial (VRS) et SARS-CoV-2, permettent de préciser le diagnostic microbiologique dans de nombreuses situations de symptômes respiratoires aspécifiques [21].

L'ensemble de ces tests de type *point of care* devrait donc jouer un rôle crucial afin de guider les cliniciens sur le plan diagnostique, dans la juste prescription d'antibiotiques, et devrait également permettre de réduire le recours à des examens complémentaires souvent invasifs.

2. Optimiser nos programmes vaccinaux

Le second levier majeur dont nous disposons pour faire face à la recrudescence des infections communautaires de l'enfant repose sur l'optimisation de notre stratégie vaccinale.

Concernant les vaccins conjugués pneumococciques, le phénomène d'émergence de sérotypes non couverts par le vaccin à 13 valences actuellement recommandé en France a poussé les laboratoires pharmaceutiques à développer des vaccins de nouvelle génération à valences plus élevées [22, 23]. Ainsi, un vaccin conjugué à 15 valences a été récemment approuvé par l'*European Medicine Agency* et a reçu un avis favo-

nable de la Haute Autorité de santé (HAS) en vue d'une recommandation nationale chez l'enfant à partir de 6 semaines de vie. Il devrait donc être ajouté au calendrier vaccinal 2024 [24]. Un autre vaccin conjugué, à 20 valences, a également reçu en 2023 un avis favorable de la HAS pour l'adulte avec facteurs de risque d'infection invasive à pneumocoque et sera probablement également disponible pour l'enfant dans les prochaines années [25].

Concernant la grippe, les recommandations françaises consistent à réserver la vaccination aux enfants de plus de 6 mois présentant des facteurs de risque. De nombreux pays, dont le Royaume-Uni, les États-Unis ou encore l'Espagne, recommandent une vaccination généralisée à l'ensemble de la population pédiatrique. En 2023, la HAS a été saisie par la Direction Générale de la Santé afin de se prononcer sur cette question et recommande que la vaccination contre la grippe saisonnière puisse être proposée chaque année aux enfants sans comorbidité âgés de 2 à 17 ans [26]. Une modification du calendrier vaccinal est donc également probable en ce sens [26].

Au-delà de ces nouvelles recommandations, les modifications récentes du programme vaccinal français et notamment la recommandation de la vaccination contre le méningocoque B et le rotavirus nécessitent d'être analysées. Ces deux ajouts ont eu lieu durant les deux dernières années. D'après les données de l'étude Vaccinoscopie, en juillet 2023, la couverture vaccinale pour le rotavirus chez le nourrisson en France était de 27 % (\geq une dose), et celle pour le méningocoque B de 56 % pour une dose reçue et chutait à 20 % pour la dose de rappel des 12 mois [21]. Ces chiffres mettent en relief nos difficultés à obtenir rapidement une couverture vaccinale correcte pour avoir un bénéfice de santé publique optimal. Mettre l'accent sur ces vaccinations sera la responsabilité de tout praticien afin de réduire le fardeau de ces pathologies dans les prochains mois et années.

I L'année pédiatrique

Nirsévimab, une nouvelle arme qui change la donne ?

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal ciblant la protéine de fusion F du VRS et disposant d'une longue demi-vie, permettant d'obtenir une durée de protection de plusieurs mois avec une seule injection. Deux essais randomisés contre placebo ont évalué l'efficacité et la tolérance de ce produit [27, 28].

Le premier a été réalisé au sein d'une population d'enfants nés prématurés entre 29 et 35 semaines d'aménorrhée. Après avoir randomisé 1 453 enfants prématurés, cet essai a mis en évidence une réduction de 70,1 % des infections respiratoires basses à VRS nécessitant une consultation médicale et de 78,4 % des infections respiratoires basses à VRS nécessitant une hospitalisation dans le groupe nirsévimab, comparé au groupe placebo [28].

Le deuxième essai a été réalisé au sein d'une population d'enfants sains nés au-delà de 35 semaines d'aménorrhée [27, 29]. Cette étude a randomisé au total 3 012 enfants et a montré une efficacité de 76,8 % dans la prévention des infections respiratoires basses à VRS nécessitant une consultation médicale et de 78,6 % dans la prévention des infections respiratoires basses à VRS nécessitant une hospitalisation [29]. Le profil de tolérance était rassurant dans ces deux études [27, 29].

Suite à ces résultats, la France a été l'un des tout premiers pays au monde, avec l'Espagne, les États-Unis et le Luxembourg, à implémenter cet anticorps en population générale en septembre 2023 (recommandation d'immuniser tout nourrisson né après le 6 février 2023).

Le VRS n'étant pas le seul virus induisant des bronchiolites et ce pathogène circulant de façon majeure chez l'enfant de plus d'un an et l'adulte, il ne faut s'attendre ni à une disparition du VRS

ni à une disparition de la bronchiolite. Cependant, ces résultats laissent présager une réduction importante des formes les plus sévères de bronchiolite, survenant principalement chez le nourrisson de moins de 3 mois. Plusieurs études de surveillance de cet impact se mettent en place en France, dont les résultats seront particulièrement attendus dans les prochains mois.

Conclusion

La situation épidémiologique en infectiologie pédiatrique en 2023 est unique à bien des égards et l'évolution des infections pédiatriques communautaires difficile à prédire. Dans ce contexte d'incertitude, nous avons la chance de disposer d'outils sur le plan diagnostique, mais aussi en matière de prévention, qui devraient nous permettre de réduire substantiellement la morbidité liée à ces pathologies et d'éviter que nous revivions une saison hivernale telle que 2022-2023.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANGOUVANT F, OULDALI N, YANG DD *et al.* Coronavirus disease 2019 pandemic: impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and nonviral infections—a time series analysis. *Clin Infect Dis*, 2021;72:319-322.
2. LENGART L, OULDALI N, HONEYFORD K *et al.* Respective role of non-pharmaceutical interventions on bronchiolitis outbreaks, an interrupted time series analysis based on a multinational surveillance system. *Eur Respir J*, 2022;2201172.
3. BRUEGGEMANN AB, JANSSEN VAN RENSBURG MJ, SHAW D *et al.* Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*, 2021;3:e360-e370.
4. RYBAK A, LEVY C, ANGOUVANT F *et al.* Association of nonpharmaceutical interventions during the covid-19 pandemic with invasive pneumococcal disease, pneumococcal carriage, and respiratory viral infections among children in France. *JAMA Netw Open*, 2022;5:e2218959.
5. COHEN R, ASHMAN M, TAHA M-K *et al.* Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*, 2021;51:418-423.
6. BAKER RE, PARK SW, YANG W *et al.* The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020;117:30547-30553.
7. COHEN R, LEVY C, RYBAK A *et al.* Immune debt: Recrudescence of disease and confirmation of a contested concept. *Infect Dis Now*, 2023;53:104638.
8. COHEN PR, RYBAK A, WERNER A *et al.* Trends in pediatric ambulatory community acquired infections before and during COVID-19 pandemic: A prospective multicentric surveillance study in France. *Lancet Reg Health Eur*, 2022;22:100497.
9. Santé Publique France. Bronchiolite: point de situation au 3 octobre 2023. 2023. Available at: www.santepublique-france.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/documents/bulletin-national/bronchiolite-point-de-situation-au-3-octobre-2023. Accessed 23 October 2023.
10. OULDALI N, DECEUNINCK G, LEFEBVRE B *et al.* Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec: a time-series analysis. *Lancet Reg Health Am*, 2023;19:100448.
11. SHAW D, ABAD R, AMIN-CHOWDHURY Z *et al.* Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *Lancet Digit Health*, 2023;5:e582-e593.
12. LASSOUED Y, ASSAD Z, OULDALI N *et al.* Unexpected increase in invasive group a streptococcal infections in children after respiratory viruses outbreak in France: a 15-year time-series analysis. *Open Forum Infect Dis*, 2023;10:ofad188.
13. DE GIER B, MARCHAL N, DE BEER-SCHURMAN I *et al.* Increase in invasive group A

L'année pédiatrique

- streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill*, 2023;28:2200941.
14. COHEN JF, RYBAK A, WERNER A *et al.* Surveillance of noninvasive group A *Streptococcus* infections in French ambulatory pediatrics before and during the COVID-19 pandemic: a prospective multicenter study from 2018-2022. *Int J Infect Dis*, 2023;134:135-141.
 15. COHEN R, BIDET P, VARON E *et al.* Unprecedentedly high rates of Group A *Streptococcus* nasopharyngeal carriage in infants and toddlers in France, 2022-2023. *Infect Dis Now*, 2023;53:104720.
 16. COHEN JF, BERTILLE N, COHEN R *et al.* Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;7:CD010502.
 17. KOSKAS M, LEVY C, ROMAIN O *et al.* [Group A streptococcal perineal infection in children]. *Arch Pediatr*, 2014;21:S97-S100.
 18. JUNG C, AMHIS J, LEVY C *et al.* Group A streptococcal paronychia and blistering distal dactylitis in children: diagnostic accuracy of a rapid diagnostic test and efficacy of antibiotic treatment. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 2020;9:756-759.
 19. VERBAKEL JY, LEE JJ, GOYDER C *et al.* Impact of point-of-care C reactive protein in ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019;9:e025036.
 20. SHAH SN, BACHUR RG, SIMEL DL *et al.* Does this child have pneumonia?: The Rational clinical examination systematic review. *JAMA*, 2017;318:462-471.
 21. Vaccinologie 2023. Couverture vaccinales 2023. 26^e Journée de Pathologie Infectieuse Pédiatrique Ambulatoire (JPIPA). 2023. Available at: www.infovac.fr/actualites/diapos-de-la-26eme-jpipa. Accessed 22 October 2023.
 22. OULDALI N, VARON E, LEVY C *et al.* Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*, 2021;21:137-147.
 23. KLUGMAN KP, RODGERS GL. Time for a third-generation pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet Infect Dis*, 2021;21:14-16.
 24. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque – Place du vaccin Vaxneuvance chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans. Available at: www.has-sante.fr/jcms/p_3457417/en/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-vaxneuvance-chez-l-enfant-de-6-semaines-a-18-ans. Accessed 22 October 2023.
 25. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque – Place du vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. Available at: www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polyosidique-conjugué-20-valent-adsorbé-chez-l'adulte. Accessed 22 October 2023.
 26. Haute Autorité de santé. Grippe : ouvrir la vaccination à l'ensemble des enfants âgés de 2 à 17 ans. 2023. Available at: www.has-sante.fr/jcms/p_3411156/fr/grippe-ouvrir-la-vaccination-a-l-ensemble-des-enfants-ages-de-2-a-17-ans. Accessed 22 October 2023.
 27. HAMMITT LL, DAGAN R, YUAN Y *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*, 2022;386:837-846.
 28. GRIFFIN MP, YUAN Y, TAKAS T *et al.* Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*, 2020;383:415-425.
 29. MULLER WJ, MADHI SA, SEOANE NUÑEZ B *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med*, 2023;388:1533-1534.

L'auteur a déclaré avoir été invité à des congrès par Pfizer, Sanofi et GSK.